

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

par

Samson GOTTLIEB

né le 9 avril 1912 à Stanislawow (Pologne)

**Le traitement des spasmes artériels
par les injections intraveineuses
lentes d'acétylcholine**

Président : M. LOEPER, Professeur.

JACQUES HAUMONT

48, rue Boissonade

PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

par

Samson GOTTLIEB

né le 9 avril 1912 à Stanislawow (Pologne)

**Le traitement des spasmes artériels
par les injections intraveineuses
lentes d'acétylcholine**

Président : M. LOEPER, Professeur.

JACQUES HAUMONT

48, rue Boissonade

PARIS

LE DOYEN..... TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux ...	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ...	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUDRY.
Assistance Médico-sociale	
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOL .. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHT Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .		BASSET	
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	Clinique chirurgicale.
CHABROL		GATELLIER ...	
DONZELOT	Clinique médicale.	MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL-			
LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEROUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA SŒUR MELKA

Qui était mon premier guide dans la carrière médicale et dont l'image jeune m'accompagnera partout.

A MON PERE ET A MA MERE

*Bien faible témoignage de reconnaissance
et d'attachement filial.*

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRERE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommage et profond respect.*

**A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ ET DANS LES HOPITAUX**

A MON AMI
JACQUES BERGER

A TOUS MES AMIS

I. — HISTORIQUE

Les injections intravasculaires lentes ne sont pas d'usage récent. D'après Hayem les premiers essais dans ce sens auraient été tentés de 1830 à 1832 au cours de l'épidémie de choléra qui sévit en Europe. Depuis, alors, plusieurs auteurs en France et à l'étranger ont essayé d'appliquer cette méthode avec plus ou moins de succès : c'est encore à l'occasion d'une autre épidémie de choléra que Hayem en 1884 introduisit une nouvelle technique d'injection intravasculaire lente, basée sur le principe de goutte à goutte avec solution isotonique injectable. Cette méthode qui portait déjà en elle les deux conditions de réussite : la lenteur et la formule isotonique, se répandit vite, fut reprise par plusieurs auteurs et se généralisa ultérieurement.

L'application des injections intraveineuses lentes s'élargit aux solutions glucosées avec les travaux de Fleig, avec ceux de Kretschmer la technique de ces

injections a fait un grand pas en avant. L'auteur construisit le premier, un dispositif spécial, très compliqué, qui permit de réaliser des injections lentes à vitesse constante. En suivant l'idée du précédent Woodyot, R. Wilder et Sansun imaginèrent en 1915 un appareil pour injection lente et continue, un appareil réglable utilisant la force mécanique. Parallèlement au perfectionnement de l'instrumentation, la méthode gagna de nombreux adhérents. Les travaux de Friedemann et de ses élèves ont étendu les indications de cette méthode, ces auteurs perfusaient les malades pendant des heures et des journées.

En 1924, Matas introduisit les principes de Friedemann en Amérique et c'est là que la méthode a pris un développement considérable. Mais l'imperfection de l'appareillage qui ne permettait pas une régularité absolue et un dosage exact, fut écarté par Jean Sallet qui, inspiré par Henri Benard et Beaudouin et se basant sur les différents types d'appareils à transfusion imagina en 1935 un dispositif très ingénieux dont il se servit au cours de ses recherches sur l'injection lente intravasculaire d'adrénaline dans certains états de choc. Cet appareil basé sur le principe du transfuseur de Henri et Jouvenel permet pour un même calibre d'un tuyau en caoutchouc (le tuyau disposé en boucle est comprimé par un galet écraseur rotatif qui déplace par son propre mouvement le liquide) de régler la valeur du débit. Une boîte de

vitesse facilement maniable sert à régler ce débit qui peut varier de 15 cc. à plusieurs litres à l'heure.

L'appareil décrit ci-dessus est d'utilisation courante dans le service de M. le professeur Lœper et c'est lui qui a servi aux injections lentes d'acétylcholine dans les cas par nous rapportés.

II. — LA TECHNIQUE DES INJECTIONS INTRAVASCULAIRES LENTES

La technique de l'injection même est simple et ne diffère en rien de celle de l'injection intravasculaire habituelle. Le tuyau est fixé par un ou deux rectangles de sparadrap au bras et le malade conserve ainsi une certaine liberté de mouvement; on évite de cette façon la sensation d'engourdissement que provoquerait l'immobilisation absolue du membre malade.

Le point important de la technique est celui de la vitesse de l'injection. Aussi longtemps que la thérapeutique par injections intravasculaires continues se limitait à l'introduction dans l'organisme de différents sérums et était considérée plutôt comme une médication d'urgence, l'évaluation du débit de l'injection ne présentait pas de difficultés. Le débit fixé variait suivant les auteurs entre 60 cc. et 300 cc. par heure. Cependant, dès que la méthode s'était élargie à l'introduction dans l'économie des principes actifs les données du problème changèrent; le rôle du sérum — principe thérapeuti-

que — passe à celui d'un véhicule qui tient en solution ou suspension la substance active et la vitesse de l'injection devrait alors varier en fonction de la nature de ce produit. Néanmoins, nous croyons que
produit actif

dans le rapport ————— la valeur « véhicule » n'est
véhicule

pas négligeable. Le liquide inactif qui est habituellement un sérum physiologique ou glucosé isotonique joue peut être un rôle plus complexe et influence l'action du principe actif. D'ailleurs, les travaux de certains auteurs américains comme Silbert qui traitaient avec succès certaines maladies vasculaires (syndrome de Raynaud, maladie de Burger) par des injections intraveineuses lentes de solutions chlorurées, sodiques hypertoniques, pures, sont aussi concluants dans le même sens. Ainsi donc le principe auquel certains auteurs étaient amenés par l'expérience et qui veut qu'on prenne en considération la quantité de substance active introduite dans l'unité de temps et par unité de poids du corps, nous paraît négliger l'importance de la substance diluante.

Quoiqu'il en soit, les auteurs Américains nous ont démontré expérimentalement que la rapidité des injections intervient dans la production des phénomènes de choc dans un degré plus important que la nature du produit introduit. C'est à eux que nous devons la notion du « choc de vitesse », notion elle aussi purement expé-

rimentale. Les accidents liés à ce choc ont souvent une allure assez dramatique et s'accompagne d'un effondrement de la tension artérielle, pouvant amener la mort.

Nous voyons donc que là où nous voulons introduire dans l'organisme certaines substances en quantité plus importante, la méthode des injections lentes n'est pas seulement supérieure à celle des injections rapides, mais c'est la seule qui écarte les risques d'accidents parfois graves. En cas d'introduction dans l'organisme des substances actives, celles-ci sont tolérées à des doses très supérieures à celles qui sont employées couramment. Les travaux sur les injections intravasculaires lentes d'arsénobenzol et les recherches expérimentales de J. Sallet sur l'adrénaline l'ont démontré clairement.

Enfin la technique des injections lentes a encore un avantage ; c'est de prolonger les effets provoqués par le principe actif. Vu la durée extrêmement fugace des effets physiologiques ou thérapeutiques, obtenue avec certaines substances, en injection intraveineuse rapide, nous comprenons l'importance d'un dispositif qui peut rendre l'action de ces drogues soutenue et durable. A ce point de vue on pourrait opposer à l'injection intravasculaire lente, l'absorption par voie digestive ou bien l'injection sous-cutanée. Cependant, dans le premier de ces cas, le médicament est détérioré au cours de sa traversée intestinale, dans le second, la vitesse de l'absorption reste incontrôlable, méconnue et elle est habituellement dégressive.

La durée de la perfusion peut aussi varier et certains auteurs ont même préconisé des injections très prolongées, pendant plusieurs journées. Mais ces injections ne sont pas dépourvues de danger et on peut craindre certaines complications comme les phlébites et les embolies. Il est vrai que ces accidents sont tout à fait exceptionnels et le plus souvent les incidents se bornent à des frissons passagers, avec parfois légère élévation thermique.

Un point non moins important, lié à l'introduction dans l'organisme d'une substance active par voie intravasculaire, en injection lente, est celui de la concentration. Il est évident que cette valeur va varier en fonction de la nature même de la substance et de la vitesse de l'injection.

Nous ne pouvons pas parler des notions de vitesse et concentration sans toucher à un autre problème complexe, celui de l'utilisation du principe actif et de son élimination. L'interdépendance de toutes ces notions est facile à prouver. En effet, si le principe actif se détruit facilement et vite, on peut sans danger prolonger les injections et en même temps l'action demandée, pourvu qu'on ne dépasse pas une concentration sanguine, pouvant devenir toxique pour l'organisme. Si, au contraire, la substance introduite est sujette à l'accumulation et s'élimine avec difficulté et lenteur, la concentration doit être faible et on ne pourra pas prolonger les injections au delà d'une certaine limite, sans courir le risque d'acci-

dents très sérieux. La justification empirique de ces considérations nous est apportée par les travaux de différents auteurs sur le traitement de la syphilis par l'arsénobenzol, en injection intravasculaire.

L'introduction dans l'organisme des « médicaments de fond » par injection intravasculaire s'étendit d'ailleurs à plusieurs substances, permettant de tirer certaines conclusions d'ordre physiologique et thérapeutique. Ainsi un premier groupe est formé par les hormones dont l'introduction par injection intra-veineuse rapide, présente souvent l'inconvénient de déclencher des réactions compensatrices secondaires, susceptibles d'annihiler et parfois même d'inverser les effets primitifs, spécifiques. Nous citerons à titre d'exemple les travaux de Beaudouin, J. Hervy et J. Levin en France et deux de Friedmann, Kroll, de Palmedo en Allemagne sur le traitement des chocs chirurgicaux et obstétricaux par injection lente d'adrénaline. La thèse de J. Sallet est consacrée au même sujet.

Les travaux de Beaudouin, Levin et Azerard et la thèse de Mme Morin nous rendent compte des recherches expérimentales et de l'application thérapeutique de la méthode à une autre hormone, à l'insuline.

Dans un autre ordre d'idées et pour combattre la toxicité de certaines substances et ce qui s'en suit, les accidents, certains auteurs comme Chargin, Leifer et

Hyman en Allemagne et Tzanck en France ont préconisé l'application de la méthode au novarsénobenzol.

La méthode s'est élargie encore avec les travaux de M. le professeur Lœper et de ses élèves et les dernières publications en sont le témoin. Ainsi la morphine fut introduite par voie intravasculaire chez deux cancéreux. La durée des effets de la drogue fut prolongée et l'utilisation améliorée.

Les essais du professeur Lœper et de ses élèves portaient sur un certain nombre d'affections et de médicaments appropriés à celles-ci.

Dans les affections cardiaques l'ouabaïne a été introduite deux fois par voie intravasculaire lente.

Certains états infectieux ont été remarquablement améliorés par les injections lentes intravasculaires des sulfamides. Les auteurs soulignent les heureux effets de l'« imprégnation prolongée et lente » que permet cette méthode.

De même, l'adrénaline et l'atropine étaient introduites dans l'organisme par la même méthode, sans aucun inconvénient et avec des résultats thérapeutiques indéniables.

Enfin c'est à l'acétylcholine que fut appliquée la méthode à l'occasion du traitement des spasmes artériels et ce sont justement ces observations que nous rapportons dans notre thèse.

Dans tous les cas cités ci-dessus, on utilisait l'appar-

reil d'Henry et Jouvelet modifié selon les indications de Henri Bénard et de Jean Sallet. La durée moyenne des injections variait entre une heure et deux heures et demie.

Le véhicule utilisé était le sérum glucosé isotonique à la dose de 125 à 200 cc.

III. — REMARQUES GÉNÉRALES SUR LES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE L'ACÉTYLCHOLINE

La chlorydrate d'acétylcholine, poudre blanche, très hygroscopique est au point de vue chimique un sel d'ammonium, quaternaire dont trois valences sont saturées par les radicaux méthyle et la quatrième par un reste d'acétate éthylique. C'est une substance qui s'altère facilement en solution aqueuse et se dédouble en acide acétique et choline peu active. La préparation de cette substance s'avère, en conséquence délicate et on pourra utiliser ce produit ou bien sous forme d'une poudre anhydre, et dont la solution sera faite extemporanément, ou bien encore en solution additionnée de glucose.

La fragilité et l'instabilité de l'acétylcholine est très importante au point de vue thérapeutique. La rapide destruction de la drogue dans l'organisme est en effet confirmée par tous les auteurs. Même L. Justin-Besançon et M. Villaret qui ont mis en doute la rapide destruction

de certains esters de la choline dans l'organisme, ne nient pas le bien-fondé de cette opinion en ce qui concerne l'acétylcholine.

Ce qui reste encore obscur et échappe à nos connaissances, c'est le mécanisme intime de cette destruction et, à ce sujet, nous pouvons citer la conclusion de L. Justin-Besançon et M. Villaret conçue en ces termes :

« On voit en somme que les expériences qui tendent à démontrer la destruction rapide des esters de la choline dans l'organisme, et dont nous ne songeons pas un seul instant à discuter l'exactitude matérielle, restent très difficiles à interpréter. »

Plusieurs auteurs remarquent encore que si l'homme peut supporter des doses considérables d'acétylcholine c'est probablement en raison de la modification rapide que subit cette substance immédiatement après l'introduction dans l'organisme.

Ainsi donc nous voyons tout l'intérêt que présente au point de vue thérapeutique une méthode qui permet l'introduction lente de la drogue dans l'organisme au fur et à mesure que celle-ci se détruit. L'utilisation de la drogue peut alors être portée à son maximum. L'intérêt de la méthode augmente encore si nous avons à faire à une substance très active, comme c'est le cas pour l'acétylcholine parce que le dosage exact de la drogue qui peut agir à des doses infimes, est ainsi rendu possible.

L'activité de l'acétylcholine est en effet remarquable

pour Hunt et Taveau elle serait due au radical acétyl et serait 100.000 fois plus grande que celle de la choline. Les travaux et expériences de Dale ont démontré que la dose de un millième de mmgr. par kilo suffit pour abaisser nettement la tension du chat anesthésié.

Mais l'activité de l'acétylcholine et les effets physiologiques que celle-ci provoquent sont fonction de l'espèce animale chez laquelle on opère et de la voie d'introduction de la drogue.

C'est encore à Hunt et Taveau (1906) que nous devons les premières expériences sur les effets physiologiques de l'acétylcholine et ce sont eux qui ont souligné tout particulièrement l'action hypotensive et vasodilatatrice de cette drogue. En effet, l'action vasculaire de l'acétylcholine fait l'intérêt physiologique et thérapeutique de celle-ci ; la vasodilatation acétylcholinique porte spécifiquement sur les artères et artérioles périphériques, tandis que les capillaires au contraire subissent plutôt une légère contraction. Les artères viscérales ne sont influencées que dans une mesure insignifiante et les veines paraissent ne pas être modifiées. L'action de l'acétylcholine est renforcée par le potassium et la yohimbine. (Lœper, Lemaire, M. Villaret, Justin-Besançon.)

L'action vasculaire de l'acétylcholine peut être observé directement au niveau de l'artère centrale de la rétine qui voit son calibre doublé ou même triplé après

une injection de 20 cgr. de cette substance. (Villaret, Justin-Besançon, Mme Schiff-Wertheimer.)

L'action vasodilatatrice de l'acétylcholine aboutit à une augmentation du débit sanguin. Ce fait est démontré expérimentalement par Franck Soler qui mesurait le débit sanguin de la veine crurale, en perfusant l'artère correspondante.

Si la vasodilatation est un des facteurs par lequel s'explique l'hypotension provoquée par l'acétylcholine, elle n'est cependant pas le seul ; l'autre est le facteur cardiaque. L'acétylcholine ralentit le cœur en diminuant sa contractibilité. C'est une action inotrope et chronotrope. L'action cardiaque de l'acétylcholine est transitoire et se manifeste surtout après injection intraveineuse. L'effet hypotenseur peut chez certains animaux être très brutal, même à des doses faibles, et amener la mort. Par voie sous-cutanée, l'effet vasodilatateur précède l'effet cardiaque et se manifeste à des doses beaucoup moindres.

IV. — L'APPLICATION THERAPEUTIQUE DE L'ACETYLCHOLINE

Les constatations expérimentales et les recherches assidues des différents auteurs ont frayé le chemin à la thérapeutique acétylcholinique. Depuis les essais de Villaret et Justin-Besançon l'acétylcholine est entrée dans la thérapeutique courante utilisée habituellement par voie sous-cutanée à la dose de 0 gr. 10 à 0 gr. 60 l'acétylcholine a pris une place très importante dans le traitement de diverses affections vasculaires. De manière facile, et de tolérance considérable, l'acétylcholine a pu enregistrer maints succès dans les syndrômes où le spasme artériel ou artériolaire joue un rôle important.

Le spasme qui est une contraction pathologique soit passagère soit durable d'un vaisseau est un facteur primordial dans la pathologie vasculaire.

La première conséquence du spasme artériel est un arrêt ou un ralentissement du courant sanguin dans ce vaisseau ; au début les troubles vaso-moteurs se mani-

festeront uniquement par une pâleur transitoire avec hypothermie au niveau du territoire correspondant à l'artère malade. En persistant, cependant, ils donneront naissance à des troubles trophiques plus ou moins graves en rapport avec l'importance de l'atteinte vasculaire.

L'étude physio-pathologique du spasme tend à nous démontrer que :

I. — Le spasme peut être secondaire à la lésion vasculaire. Leriche et Policard expliquent la formation de ce spasme par l'atteinte de l'adventice. La sclérose de celle-ci, en engainant les filets sympathiques et en les excitant par conséquence, serait à la base du spasme.

II. — Le spasme peut cependant accompagner la lésion vasculaire dès le début de la maladie et c'est ainsi que la claudication intermittente, qui est souvent un symptôme précoce, serait d'origine spasmodique. (Villaret et Justin-Besançon.)

III. — Enfin le spasme peut être primitif et la lésion artérielle ou artériolaire secondaire. Le spasme peut encore constituer à lui tout seul toute la maladie.

Quoiqu'il en soit, l'importance du facteur spasmodique dans certaines affections vasculaires est parfois facile à prouver. A cet effet, nous nous servons de l'épreuve de Villaret et Justin-Besançon : l'injection de 20 cgr. d'acétylcholine supprime les effets de l'ischémie, s'ils sont dus au spasme et peut même rétablir les oscillations normales.

Il faut cependant signaler des cas où le spasme cède seulement à des doses beaucoup plus supérieures et dans lesquelles l'épreuve de Villaret et Besançon peut nous induire en erreur. Par ailleurs, l'indice oscillométrique nous renseigne sur les modifications de la pression au niveau des gros troncs artériels, en laissant dans l'ombre ce qui se passe au niveau des artérioles.

En tout cas, chaque fois qu'un spasme, qu'il soit primitif ou secondaire, fait partie du tableau clinique, nous pourrions espérer, à juste titre, d'obtenir des résultats favorables, en employant cette drogue.

Nous ne passerons pas en revue toutes les affections auxquelles l'acétylcholine a été appliquée avec succès. Un groupe de ces maladies nous intéresse cependant tout particulièrement — ce sont les affections artérielles périphériques. Les artérites chroniques, le syndrome de Reynaud, certaines manifestations de l'hypertension artérielle, les embolies artérielles restent toujours l'indication majeure du traitement acétylcholinique.

Le rôle du traitement acétylcholinique au cours des artérites chroniques n'est évidemment pas spécifique. Le médicament n'agit pas sur l'oblitération, dont l'origine peut être très variée. Mais en supprimant le spasme qui siège aussi bien au niveau de l'artère lésée qu'au niveau des artères collatérales de suppléance, l'acétylcholine augmente la perméabilité vasculaire et atténue les symptômes qui sont dus à l'ischémie. Ce traitement

mécanique vaso-dilatateur a pour effet de calmer la douleur, d'élever la température locale de quelques degrés et très souvent d'arrêter les phénomènes gangréneux en évolution.

Les effets thérapeutiques de l'acétylcholine sont plus importants au cours du traitement du syndrome de Raynaud. La thérapeutique acétylcholinique est là, spécifique dans ce sens que les spasmes dus probablement à un déséquilibre sympathique sont à la base de toute la maladie — en supprimant ces spasmes tout rentre dans l'ordre et la crise asphyxique est guérie. L'effet de l'acétylcholine est le plus souvent immédiat.

Au cours des embolies artérielles qui siègent au niveau des vaisseaux périphériques des membres, le traitement acétylcholinique en supprimant les spasmes améliore la circulation collatérale et atténue les symptômes dus à l'ischémie.

Plus complexes sont les effets de l'acétylcholine sur l'hypertension. Si l'action de l'acétylcholine sur l'hypertension elle-même est sujette à discussion et si la baisse manométrique, à des doses parfois fortes d'acétylcholine, reste nulle cette action au contraire est manifeste sur les accidents qui sont imputables à des spasmes artériels au cours de l'hypertension. Ainsi les sensations de mouches volantes, de doigt mort, de crampes et autres manifestations subjectives de l'hypertension cèdent souvent facilement sous l'influence de la thérapeutique acétylcholinique.

Mais l'application de l'acétylcholine s'étendit de plus en plus et, aujourd'hui, il nous serait difficile de trouver un domaine de la médecine où cette drogue n'aurait été administrée. La neurologie, l'ophtalmologie, l'oto-rhino-laryngologie, enfin la chirurgie ont vu tour à tour l'acétylcholine entrer dans leur arsenal thérapeutique et c'était toujours la notion physiopathologique du spasme qui présidait à l'idée de son emploi.

Certains échecs thérapeutiques, cependant même à des doses très importantes de la drogue administrée par voie sous-cutanée, ont poussé différents auteurs à essayer une nouvelle voie d'introduction, la voie intraveineuse. La crainte d'un effet hypotenseur analogue à celui qu'on constate chez certains animaux avec des doses faibles était tout d'abord un obstacle sérieux à des essais thérapeutiques par la voie intraveineuse. La sévérité qu'apportaient aux conclusions de leurs recherches les premiers auteurs n'étaient pas de nature à encourager ces tentatives.

Ainsi Villaret et Justin-Besançon qui étaient les premiers à introduire l'acétylcholine par la voie intraveineuse signalent une chute constante de la pression artérielle de deux centimètres de mercure, dès le début de l'injection un ralentissement notable du cœur et une sensation subjective de bouffée de chaleur périphérique. Un de ces auteurs est d'ailleurs très explicite dans ses conclusions en disant :

« Les résultats de ces récentes recherches c'est qu'effectivement les effets de l'acétylcholine par voie intraveineuse chez l'homme sont d'une grande vivacité et qu'en aucun cas cette voie ne doit être employée. »

Le phénomène de ce ralentissement du cœur était d'ailleurs confirmé par Ingo Gérardo qui, au cours d'une étude électrocardiographique, a remarqué des troubles du rythme, allongement de P.R. et même bloc total.

Mais par la suite l'étude de l'injection intraveineuse fut reprise par d'autres auteurs. Soma Weiss injecte chez l'homme par voie intraveineuse, des doses de 5 à 10 cgr. d'acétylcholine par minute, pendant 10 minutes consécutives, et ne constate qu'une fois sur 20 une diminution importante de la pression artérielle. Il conclut à la destruction du médicament dès son introduction dans l'organisme. Les constatations de S. Weiss sont confirmées par Govaerts et Van Dooren, qui signalent cependant, eux aussi, la possibilité des réactions un peu brutales. Ainsi le cas de ce tabétique hypertendu chez lequel on a observé à la suite d'une injection intraveineuse à la dose de 2,6 mgr. par kilo, une chute brusque de la tension avec un tableau clinique assez impressionnant.

Le professeur Lœper et ses élèves en recherchant l'effet de l'acétylcholine sur la motilité de la vésicule biliaire étaient frappés par la tolérance cardiaque du produit injecté par voie intra-veineuse.

Ils en ont tiré des conclusions thérapeutiques. Dans

plusieurs cas où l'état du malade exigeait un traitement d'urgence, ils ont introduit le médicament par voie intra-veineuse à la dose de 1 à 5 cgr. sans qu'aucun accident s'en suive. Ainsi ces auteurs ont pu enregistrer des succès au cours du traitement, des accidents graves de l'hypertension au cours d'une coronarite et des crises d'épilepsie Bravais-Jacksonienne.

Mais ces auteurs n'ont pas limité les indications de la nouvelle voie d'introduction d'acétylcholine aux cas qui exigent un traitement d'urgence. Ils ont pensé que par la nouvelle modalité du traitement, on pouvait venir à bout de certaines affections où le spasme jouait un rôle primordial et qui cependant résistaient à la médication acétylcholinique par voie sous-cutanée.

Nous croyons qu'il serait utile, à ce propos, de rapporter une observation du Professeur Carnot, et publiée par le Professeur Lœper, Lemaire et Mallarmé, qui démontre dans certains cas la supériorité de la voie intra-veineuse sur la voie sous-cutanée :

« Il s'agit d'un malade hospitalisé à l'Hôtel-Dieu pour un syndrome de Raynaud typique avec des crises répétées plusieurs fois par jour, crises asphyxiques et syncopales des extrémités. Depuis longtemps, cet homme est traité par l'acétylcholine sous-cutanée, d'abord efficace, mais dont l'action s'éteint malgré les doses de 0 gr. 60 et même 1 gr. On prescrit alors l'acétylcholine intra-veineuse, 1 gr., et l'on observe une disparition immédiate des trou-

bles pour une période de trois à quatre jours. A chaque reprise des crises, l'acétylcholine montre une activité aussi forte et aussi durable... »

Il ressort des observations du Professeur Lœper et de ses élèves que l'injection intra-veineuse d'acétylcholine à doses faibles de 1 ou 2 centigr. est très active et correspond à des doses de 10, 15, 20 centigr. par voie sous-cutanée. L'action de l'acétylcholine, ainsi que cela se passe en expérimentation chez l'animal (chien), serait augmentée par la voie intraveineuse dans la proportion de 1 à 30 environ.

Quoiqu'il en soit, l'activité considérable de cette drogue et les réactions violentes enregistrées par certains auteurs à la suite de son administration par voie intra-veineuse rapide ont incité le Professeur Lœper et ses collaborateurs à dire :

« De plus, cette précaution ne nous semble pas négligeable d'injecter le produit dilué dans un sérum physiologique et de pousser l'injection lentement. »

C'est justement de cette dernière constatation que tire entre autres ses indications, la méthode des injections intra-vasculaires lentes. Car l'augmentation de la tolérance à la drogue est un des nombreux avantages de la nouvelle technique et si l'injection intra-vasculaire lente écarte certains inconvénients de l'introduction rapide de l'acétylcholine par voie intra-veineuse, elle ne perd, par contre, rien de tout ce qui la fait se prévaloir sur la voie sous-cutanée.

Mais si l'injection intra-veineuse rapide est restée une voie d'introduction d'exception, réservée à des cas spéciaux, nous croyons que la nouvelle méthode, au contraire, peut être appliquée chaque fois que la médication acétylcholinique s'impose.

Les quelques observations que nous rapportons dans notre thèse nous permettent d'espérer que la nouvelle voie d'introduction de l'acétylcholine pourra encore étendre les possibilités, augmenter les effets thérapeutiques d'un produit qui, depuis son introduction dans la médication courante, a fait ses preuves.

I. — OBSERVATION

M. Dut..., âgé de 68 ans, exerçant la profession de représentant de commerce, entre à l'hôpital le dimanche 25 décembre pour des crises de suffocation.

Le début de la maladie remonte à la fin de 1936. En novembre 1936, en effet, le malade consulte son médecin pour des palpitations exagérées par l'effort. A partir de ce moment il est traité régulièrement par des tonicardiques. C'est alors qu'on constate une forte hypertension. En octobre 1937 se produisent de nouvelles crises ; le malade se plaint de douleurs angineuses qu'accompagnent les accès de palpitation.

Mais des accidents plus graves sous forme d'une crise de suffocation nocturne se produisent en décembre dernier. C'est pour cette crise et pour des crises analogues, mais moins aiguës qui se sont produites par la suite, que le malade entre à l'hôpital.

A l'examen on se trouve en présence d'un malade affaibli, dyspnéique et fortement hypertendu. La tension est à 20/9 à l'entrée. L'auscultation montre au cœur une arythmie complète, ainsi qu'un double souffle à la base ;

un souffle systolique et un souffle diastolique, tous les deux au foyer aortique. Une légère submatité et des râles sous-crépitaunts traduisent la stase au niveau des deux bases pulmonaires. Les membres inférieurs sont légèrement infiltrés. C'est un œdème dur, prenant assez mal le godet.

Mais ce sont les troubles trophiques, siégeant au niveau des membres supérieurs qui attirent tout particulièrement notre attention : l'annulaire de la main gauche présente à la hauteur de la troisième phalange une coloration violacée cyanotique. Le doigt est douloureux à la pression et spontanément. Les mêmes phénomènes existent dans un degré moins accentué au niveau de l'auriculaire et du médius de la main droite. La coloration du dos de la main des deux côtés est livide et la température locale semble être diminuée.

Ces troubles remontent à un mois environ : le malade s'étant aperçu que ces mains se glaçaient lorsqu'il les lavaient à l'eau froide. L'indice oscillométrique, enregistré au tensiomètre de Pachon ne montre pas de modifications sensibles ; les courbes oscillométriques des deux membres diffèrent peu.

Le taux de l'urée sanguine qui est à l'entrée à l'hôpital de 1 gr. 08 descend quelques jours plus tard à 0 gr. 54. Les urines contiennent des traces d'albumine, mais pas de sucre. La réaction de Hecht est partiellement positive le 21 décembre.

En résumé, nous nous trouvons en présence d'un cardiaque hypertendu chez lequel d'autre part nous observons un syndrome asphyxique, siégeant au niveau des doigts

des deux membres supérieurs et dont l'origine est sujette à discussion.

Pour combattre les manifestations de l'ischémie on institue tout d'abord une thérapeutique acétylcholinique par voie sous-cutanée à la dose de 0 gr. 10 pendant douze jours. Mais l'amélioration attendue ne survient pas. On s'adresse alors aux injections intra-vasculaires lentes ; on commence par la dose de 3 centigrammes, le premier jour, puis on augmente la dose jusqu'à 5 centigrammes tous les jours pendant une semaine, enfin, on fait une dizaine d'injections de 10 centigrammes chacune. La durée de ces injections varie d'une heure pour la première jusqu'à deux heures pour les dernières.

Les effets ne se laissent pas attendre. Pendant l'injection même, le malade ressent une sensation de bien-être et un réchauffement au niveau de ses mains. La tension artérielle qui était le 9 janvier avant l'injection de 16 5/9.5 descend à 13 5/9.5. Cet abaissement n'est pas durable, puisqu'une heure après la fin de l'injection la tension commence à remonter. D'ailleurs, la valeur numérique de cet abaissement n'est pas constante et varie de 1 à 3 points.

Au point de vue local, il faut souligner la disparition des douleurs avec un arrêt dans l'évolution du processus gangréneux. En même temps, des plaques de coloration normale apparaissent au niveau des téguments du dos de la main.

Malgré la grave atteinte cardiaque ces injections sont très bien supportées et en aucun moment le moindre accident n'a pu être observé.

II. — OBSERVATION

M. Nort..., âgé de 43 ans, entre dans le service le 21 décembre 1938 pour une nécrose du pied gauche, apparue quelques jours auparavant. A ce moment le malade a constaté que son pied prend une coloration blanche (phase de syncope blanche), coloration qui se modifie rapidement les deux jours suivants (phase d'asphyxie locale); en effet, à son entrée dans le service on constate sur la moitié antérieure de la face dorsale du pied et sur le tiers antérieur de la face plantaire une coloration rose-bleuâtre des téguments, allant en s'accroissant vers les orteils qui sont rouge-vineux, noirâtres à leur extrémité. La deuxième phalange du gros orteil en particulier présente sur sa face plantaire une zone de nécrose caractéristique, non desséchée, mate, sans odeur. A ce niveau l'anesthésie est absolue. Notons, cependant, que ce membre est chaud et que les battements de la pédieuse sont conservés.

Tous ces signes sont localisés à la périphérie du membre. Le malade ne se plaint pas de douleurs au niveau de la jambe gauche qui est chaude et normalement colorée.

Le pied droit semble moins touché, mais par contre,

la coloration brune au niveau des orteils est plus accentuée. Le malade se plaint d'une légère mais persistante douleur spontanée qui devient intense au moindre attouchement.

La prise des oscillations montre une perméabilité artérielle diminuée.

Parmi les antécédents, il faut signaler que le malade a eu les pieds gelés pendant la guerre (1916) avec retour à la normale vers 1918.

Le malade est ancien syphilitique. Les réactions de Bordet-Wassermann, Hecht et Kahn sont fortement positives. La glycémie est à 1 gr. 10, l'urée sanguine à 0 gr. 32 et la cholestérine à 2 gr. 14.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Le 18 janvier on institue chez ce malade le traitement acétylcholinique par la voie intra-vasculaire lente ; on injecte le premier jour 5 centigrammes, cinq jours de suite, 10 centigrammes ; quatre jours, 15 centigrammes et trois jours 20 centigrammes. Si les effets de la médication antérieure, basée sur les injections de 20 centigrammes d'acétylcholine par voie sous-cutanée et associée à la paverine d'abord et à la diathermie ensuite, étaient lents à se produire, au contraire, l'amélioration est nette dès les premières injections par la nouvelle méthode.

En effet, les douleurs disparaissent. La coloration des téguments redevient normale au niveau du dos et de la plante du pied et le sillon d'élimination qui apparaît sous forme d'une lisière rougeâtre se creuse et s'approfondit.

Au point de vue réactions générales, on note : le 18 janvier la tension artérielle est de 12/8 avant l'injection

de 5 centigrammes d'acétylcholine, de 11/7 après, Le 20 janvier de 11 5/8 avant, de 10/7 après.

Le pouls qui est à 80 n'est jamais influencé par l'injection. Le malade supporte bien les injections et aucun accident n'est à signaler.

Le 4 février, le malade est transféré à l'hôpital de Bicêtre où nous le revoyons une dizaine de jours plus tard. Nous constatons alors que sa guérison suit son cours et que la lésion nécrosique au niveau des orteils se trouve en pleine période de réparation. Les parties mortifiées molles et osseuses s'étaient éliminées et toute la surface de la plaie est couverte de bourgeons charnus.

III. — OBSERVATION

Nous devons cette observation à la bienveillance de M. le professeur agrégé Lemaire qui a bien voulu nous accorder la permission de la publier. Cette observation appartient à une malade atteinte d'une sclérodermie associée, comme c'est souvent le cas, à des troubles vasculaires du type de syndrome de Reynaud. Ce sont ces manifestations vasculaires qui nous intéressent tout particulièrement.

La malade Mme Gaut..., âgée de 45 ans, entre dans le service le 16 novembre 1938 après avoir subi le 22 et le 28 octobre à l'hôpital Saint-Louis deux opérations successives : une résection du splanchique et une surrenalectomie gauche.

L'interrogatoire de la malade nous a fourni déjà un grand nombre de renseignements très intéressants. La malade réglée à 15 ans se marie précocement mais n'a pas d'enfant et n'a jamais fait de fausse-couche. D'ailleurs la ménopause s'installe à l'âge de trente-trois ans.

Dans sa jeunesse, la malade souffre des engelures qui persistent même au printemps. C'est à cette époque de sa

jeunesse que remontent les premiers troubles trophiques. A l'âge de dix-huit ans, le petit doigt de la main droite est déjà replié sur la paume. A vingt-deux ans, font apparition des abcès au bout des doigts ; ces troubles s'aggravent cependant notablement après la ménopause ; abcès, doigt mort, crises asphyxiques avec bleuissement des mains et même gangrène du petit orteil gauche se succèdent tour à tour sans relâche. En même temps les extrémités des doigts s'atrophient et leur flexion s'accroît de plus en plus.

Un nouvel élément intervient en 1935. La tension artérielle qui, dans le passé, était toujours normale, monte, une forte hypertension s'installe. La maxima atteint 25. Pour cette hypertension, la malade subit les deux interventions précitées.

A l'examen on constate que la peau des mains et des pieds est très tendue et très blanche. Les doigts sont fléchis sur la paume de la main et atrophiés. On note les mêmes signes au niveau des orteils. Le visage est marqué de telangiectasies.

La malade est très sensible au froid, sous son influence les extrémités deviennent violacées et lui causent des douleurs. Les pouls sont inégaux des deux côtés. Les oscillations prises au 1/3 supérieur des deux mollets ont une plus grande amplitude à droite qu'à gauche.

A l'entrée à l'hôpital la tension est de 17/10 (abaissement considérable après les deux interventions) l'urée sanguine est de 0 gr. 38, la calcémie 120 mmgr. et cholestérol 2 gr. 63.

Le 26 du même mois on institue la première perfusion : 5 ctgr d'acétylcholine dans 120 ccubes de sérum glucosé, isotonique.

Pendant la perfusion même la malade ressent une impression de tiédeur et de bien-être, tout particulièrement au niveau de ses membres supérieurs. Mais, par contre, au point de vue réaction générale l'effet est inversé; la tension artérielle augmente d'un à deux points. Ces injections sont répétées dans la suite les 28, 29 novembre et les 1^{er}, 2, 3 décembre avec le même résultat.

Cette réaction apparemment paradoxale pourrait cependant s'expliquer d'une part par la différence d'action exercée par l'acétylcholine sur les artères, les artérioles et les capillaires : la rétraction des capillaires surtout contrebalancerait la vaso-dilatation des artérioles, d'autre part, il faut souligner le fait que la malade a subi deux interventions qui ont certainement bouleversé l'équilibre hormonal et nerveux vasomoteur de son organisme.

CONCLUSIONS

I. — L'étude de l'acétylcholine nous démontre que les effets physiologiques et thérapeutiques de cette substance sont notablement augmentés si on l'introduit par voie intra-vasculaire. Pour mettre en valeur ce caractère de l'acétylcholine, et pour s'opposer en même temps à la destruction rapide de la drogue dans l'organisme, il nous semble très utile d'appliquer à l'acétylcholine la méthode des injections lentes continues.

II. — Cette méthode permet, grâce à un appareillage approprié, d'étudier et d'établir pour chaque cas particulier les meilleures conditions d'introduction de la drogue; ainsi, le débit, la concentration et la durée de l'injection pourront varier en fonction de l'affection et de ses manifestations cliniques.

III. — Si l'introduction de l'acétylcholine par voie intra-vasculaire rapide peut faire craindre certains acci-

dents, il nous semble, au contraire, que la nouvelle méthode augmente la tolérance de l'organisme à la substance introduite et nous met à l'abri des réactions brutales.

IV. — L'introduction de l'acétylcholine par la voie intra-veineuse lente est recommandée dans tous les cas qui se réclament d'une thérapeutique d'urgence, dans le cas de spasme qui résiste à la thérapeutique acétylcholinique par voie sous-cutanée ; enfin chaque fois qu'on veut activer le produit et accélérer les résultats thérapeutiques de celui-ci.

V. — Il nous semble, en définitive, que le nouveau mode d'administration de l'acétylcholine étend encore plus les possibilités de cette substance et permet d'améliorer les résultats thérapeutiques déjà remarquables que nous procure son emploi.

Vu : Le Président de la Thèse,
LOEPER

Vu : Le Doyen,
TIFFENEAU

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- AUDIER (M.). — *Thérapeutique des syndromes vasomoteurs des extrémités*. Thèse de doctorat en médecine, Marseille 1930.
- BÉNARD (H.) et SALLET (J.). — *Injection intraveineuse lente et continue en thérapeutique*. Rapport à l'Assemblée annuelle de l'Union Thérapeutique 1938. « Bulletin de la Société Thérapeutique », Décembre 1938.
- BORY (Louis). — *Un cas de morphée cervical, associée à une maladie de Raynaud*. « Bulletin de la Société de Derm. et Syphil. », séance du 26 mars 1929.
- CORNIL, KISSEL et BEAU. — *Syndrome de Raynaud. Remarques sur l'action de l'acétylcholine*. Société de médecine de Nancy, séance du 11 décembre 1929.
- CORNIL (Léon), KISSEL (Pierre) et A. BEAU. — *Syndrome de Raynaud et sclérodermie en plaques. Considérations sur le traitement de l'acétylcholine*. « Revue médicale de l'Est ». Ann. t. LVIII, n° 1, 1^{er} janvier 1933, pp. 1-8.
- ELLIS (L.-B.) et WEISS (S.). — *A study of the cardiovascular responses in man to the intravenous and intra-*

- arterial injection of acetylcholine.* « J. Pharmac. and Exper. Therap. », 52 : 113-120, septembre 34.
- FALK (H.-C.). — *Common courses of reaction following use of intravenous solutions and their prevention.* « New-York State J. Med. 35 : 480-484, May 1d 1935.
- FISCHER (G.-A.). — *Zweieinhald Jahre klinischer Erfahrung mit Acetylcholin.* « Verth. Deutsch. Ges inner. Med. », 1932. 44.
- GOVAERTS (P.) et VAN DOOREN (Fr.). — *Effets de fortes doses d'acétylcholine en injection intra-veineuse chez l'homme.* « C. R. Soc. Biologie », t. CVI, n° 11, p. 934.
- HEITZ. — *L'acétylcholine, son intérêt diagnostic et thérapeutique.* « Archives des maladies du cœur et des vaisseaux », n° 6, janvier 1929, p. 383.
- JUSTIN-BESANÇON (L.), VILLARET (M.) et COCHERRA. — *Recherches expérimentales sur quelques esters de la choline.* (Masson et Cie), 1934.
- JUSTIN-BESANÇON (L.). — *Recherches physiologiques sur l'acétylcholine.* Thèse doctorat ès-sciences, Paris 1929 (Masson et Cie).
- LACHELLIN (R.). — *Contribution à l'étude expérimentale de certains dérivés de la choline.* Thèse de doctorat en Médecine, Paris 1934.
- LEMAIRE (A.). — *La médication antispasmodique vasculaire.* « Progrès Médical », n° 20, 18 mai 1934, p. 840.
- LOEPER (M.). — *Le traitement médical combiné des artérites chroniques des membres inférieurs.* « Le Progrès Médical », n° 47, 17 novembre 1931.
- LOEPER (M.). — *Introduction à l'étude des spasmes vascu-*

- lares. « Progrès Médical », n° 20, 18 mai 1935, p. 817.
- LOEPER (M.) et LEMAIRE (A.). — *Prolongation de l'action hypotensive de l'acétylcholine par l'yohimbine*. « C. R. Soc. Biologie », 5 juillet 1930, t. CV, p. 259.
- LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et MALLARMÉ (J.). — *Quelques indications de l'injection intra-veineuse d'acétylcholine*. Extrait de la « Presse thermale et climatique », n° 15, Avril 1936.
- LOEPER (M.), VARAY (A.), BRAULT (A.), LEDOUX-LEBARD (G.), VIGNALOU (J.). — *Application élargie des injections intra-veineuses lentes*. Bulletin et mémoires de la Sté Médicale des Hôpitaux de Paris, séance du 24 février 1939.
- SALLET (J.). — *Injections continues intra-vasculaires en physiologie et en thérapeutique*. Thèse de Paris, 1936.
- SCHLESINGER. — *Traitement de la claudication intermittente*. « Wien, klin, Woch. », 27 mars 1929.
- SCOTT (J.-J.). — *The quantitative determination of vaso-constrictor spasm as a basis for therapy in peripheral arterial diseases*. « Ann. Surg. Phila. » 1932, 96 : 724.
- TOMANKIN (T.), STRAUSS (A.). — *Venoclysis ; danger and contraindications*. « Am. J. Surg. », 25 : 319-323, Avg. 1934.
- TOURNADE (A.) et SARROUY (C.). — *Action vaso-dilatatrice de l'acétylcholine sur le système artériolaire spasmé*. Société de Biologie d'Alger. « C. R. de la Société de Biologie », n° 21, Juin 1936.
- WEISSENBACH (R.-J.), VIGNAL (E.-W.), GUILLAUMIN (Ch.-O.). — *Concrétions calcaires sous-cutanées des doigts asso-*

ciées à une acrocyanose permanente avec accès d'acrocyanose parosytique (syndrome de Raynaud). Etude biochimique. « Bulletin de la Société de Dermat. et Syphil. », séance du 16 mars 1939.

VILLARET (M.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — *Effets thérapeutiques de l'acétylcholine.* « Presse Médicale », 12 mai 1928.

VILLARET (L.). — *L'emploi de l'acétylcholine en clinique et en thérapeutique.* « Monde Méd. », Paris 1929. 39 : 449 - 60.

VILLARET (M.), LOEPER (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), LEMAIRE (A.), COCHERRA (R.). — *Recherches sur les dérivés de la choline sur le chien yohimbinisé.* « Bulletin de la Société de Biologie », t. CIV, p. 12035 du 18 mars 1931.

VILLARET (M.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — *Etude des pressions veineuses et capillaires.* « Bulletin et Mém. des Hôpitaux de Paris », 1926, n° 11.

VILLARET (M.), SCHIFF-WERTHEIMER, JUSTIN BESANÇON (L.). — *Effets de l'injection sous-cutanée d'acétylcholine sur l'artère rétinienne de l'homme.* « C. R. Soc. Biol. Paris. » 1928, 98 : 909-911.

